

PCT

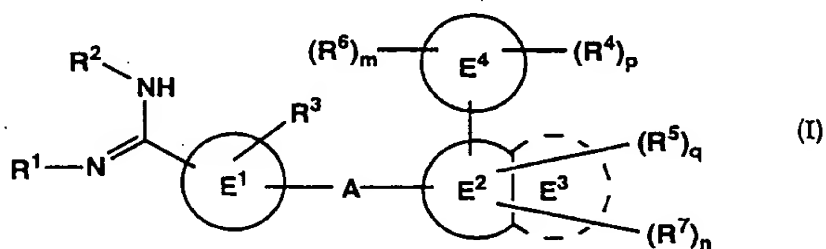
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, A61K 31/27, C07D 309/04, A61K 31/35, 31/41, C07D 257/04, 213/78, 213/81, A61K 31/44, C07D 317/68, 307/78, 307/84, 307/22, 307/68, A61K 31/34, 31/36, C07D 239/36, A61K 31/505, C07D 333/38, 333/70, A61K 31/38, C07D 405/12, 401/10, 409/04, 211/28, A61K 31/445, C07D 235/08, A61K 31/415</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO99/41231</p> <p>(43) 国際公開日 1999年8月19日(19.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00622</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月12日(12.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/76815 1998年2月17日(17.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 瀬ノ口和彦(SENOKUCHI, Kazuhiko)[JP/JP] 小川公二(OGAWA, Koji)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihi et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: AMIDINO DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 アミジノ誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤</p> <div data-bbox="487 1218 1282 1428"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Novel amidino derivatives represented by general formula (I) which have an inhibitory effect on blood coagulation factor VIIa and are useful as preventives and/or remedies for various vascular lesions associating accelerated coagulation activity, for example, universal intravascular coagulation syndrome, coronary thrombosis, brain infarction, brain embolism, transient cerebral ischemic attack, diseases associating cerebral vascular disorders, deep vein thrombosis, peripheral embolism, thrombus formation following artificial blood vessel operation or artificial valve replacement, diseases associating postoperative thrombus formation, reobstruction and reconstriction following coronary artery bypass, reobstruction and reconstriction following PTCA or PTCR, thrombus formation during extracorporeal circulation and glomerulonephritis. In formula (I) each symbol has the meaning as defined in the specification.</p>		

(57)要約

式 (I) で示される新規なアミノ誘導体は、血液凝固第VII a 因子を阻害する作用を有し、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈血栓症、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血管障害に伴う疾病、肺血管障害における疾病、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症、人工血管術後および人工弁置換後の血栓形成症、術後における血栓形成に伴う疾病、冠動脈バイパス手術後の再開塞および再狭窄、PTCAまたはPTCR後の再開塞および再狭窄、体外循環時の血栓形成、糸球体腎炎など、凝固活性の亢進に伴う各種血管障害等の予防および/または治療剤として有用である(式中の記号は明細書記載の通りの意味を表わす。)



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TC トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポルトガル	
CC キプロス	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
CD コンゴ	KR 韓国	RU ロシア	
DE ドイツ	KZ カザフスタン	SD スーダン	
DK デンマーク	LC セントルシア	SE スウェーデン	
EE エストニア			

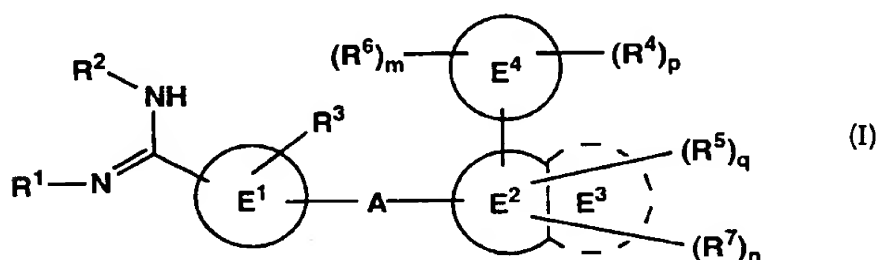
## 明 細 書

アミジノ誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

## 技術分野

- 5 本発明は、一般式（I）で示されるアミジノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有する血液凝固第VII a 因子阻害剤に関する。

さらに詳しくは一般式（I）



（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示されるアミジノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有する血液凝固第VII a 因子阻害剤に関する。

## 背景技術

- 血液凝固反応は、血管の損傷はもとより、内毒素やその他の異物の刺激に  
 応答して惹起される生体防御反応の1つである。この反応は、傷外部位で凝  
 集する血小板あるいは損傷内皮細胞の膜状において、 $Ca^{2+}$ の存在下で進行  
 するカスケード機構からなる。血液凝固系は、8種のセリンプロテアーゼ前  
 駆体（血漿プレカリクレイン、XII因子、XI因子、VII因子、IX因子、X因子、  
 プロトロンビン、プロテインC）と5種のプロテインコファクター（高分子  
 キニノーゲン、組織因子、VIII因子、V因子、プロテインS）および繊維状タ  
 ンパクフィブリノーゲンから構成される。凝固カスケード反応で生成した

$\alpha$ -トロンビンは内皮細胞に情報を与えつつ不溶性フィブリンゲルを形成する。以下に血液凝固系のカスケードを示す。

